

**Etude de l'Elimination Urinaire
des 17 Cétostéroïdes,
des 17 Hydroxycorticoïdes
et du Prénane-Triol
au cours de la Grossesse Normale**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26 JANVIER 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

DURAND Pierre - Marie

Né le 19 Octobre 1937 à REIMS (Marne)



ÉTUDE DE L'ÉLIMINATION URINAIRE
DES 17-CÉTOSTÉROIDES,
DES 17-HYDROXYCORTICOIDES
ET DU PRÉGNANE-TRIOL
AU COURS DE LA GROSSESSE NORMALE

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens honoraires :

MM. J. LÉPINE
H. HERMANN

Membre de l'Institut.
Correspondant de l'Institut.

Doyen :

J.F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL,
GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,
HERMANN, ROCHET, POLLOSSON

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et Toxicologie.
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C.
ENSELME	Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A.
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail.
LEVRAT	Clinique médicale A.
SOHIER	Hygiène et Action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie.
BERTRAND	Clinique chirurgicale C.
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique.
DREVEN	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie.
COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique.
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie.
CREYSEL J.	Clinique traumatologique des membres.
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique.
GIRARD P.	Pathologie générale et expérimentale.
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD M.	Thérapeutique.
VACHON	Pathologie médicale.
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires.
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique infantile et hygiène du premier âge
GONIN	Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de Chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique Stomatologique
MARION J.	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT L.	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD P.	Clinique de Chirurgie cardiaque
SARROUY C.	Clinique médicale infantile
X...	Clinique gynécologique
X...	Thérapeutique
X...	Clinique des maladies infectieuses
X...	Biologie médicale et pharmacodynamie

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE A.	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER A.	Pharmacie chimique et Pharmacologie
PONT M.	Médecine générale

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie	MM. De SOLLIERS	Chimie analytique
FEROLDI	Anatomie pathologique	DESPIERRE	Médecine générale
MORET	Physique biologique	GARIN	Parasitologie
ODDOUX	Botanique et cryptogamie	TOLOT	Médecine du Travail

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS TITULAIRES

MM. CREYSEL R.	Chimie biologique	MM. MICHEL	Anesthésiologie
THIVOLET	Hygiène	GILLY	Pédiatrie
PINET	Electro-radiologie	BOUCHET	Anatomie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie	ROBERT	Médecine générale
DESCOTES	Chirurgie générale	R. FRANÇOIS	Pédiatrie et Puériculture
JOUVET	Pathologie expérimentale	COLOMB	Dermatologie
PEYRIN	Physique biologique	FRIES	Médecine générale
TOMMASI	Anatomie pathologique	LAMBERT	Médecine générale
BUFFARD	Electro-radiologie	MICHOULIER	Chirurgie générale
LEJEUNE	Méd. gén. et thérapeutique	BETHENOD	Pédiatrie
De MOURGUES P.	Stomatologie	GERMAN	Immunologie, sérologie, hématologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses	KALB	Pneumo-phthisiologie
REBOUILLAT	Chirurgie générale	LARBRE	Pédiatrie
ROMAGNY	Pédiatrie	SOUSTELLE	Chirurgie générale
DELAHAYE J.	Médecine générale	VIALA	Médecine générale
DELEUZE R.	Anesthésiologie	VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
GIRAUD M.	Electro-radiologie diagnos- tic et thérapeutique.		

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie	MM. FAUCON	Biologie médicale et phar- macodynamie
GIROD	Histologie et embryologie	FLANDROIS	Physiologie
GRAS	Chimie biologique	VIALIER-RAYNARD	Bactériologie
MALLEIN	Chimie analytique	ROLLET	Pharmacie galénique
RIFFAT	Hygiène		

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophthalmologie	MM. GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
COLIN	Médecine Légale	GARDE	Médecine générale
De MOURGUES G.	Chirurgie générale	HUGONNIER	Ophthalmologie
DEVIC	Médecine générale	MARET	Chirurgie générale
DUMONT M.	Obstétrique	MORNEX	Médecine générale
DURAND	Urologie	NORMAND	Médecine générale
FRANCILLON	Chirurgie Générale	PERRIN A.	Médecine générale
SAUBIER	Chirurgie générale	DUMAS	Stomatologie
SCHOTT	Neuro-psychiatrie	GARMIER	Obstétrique
ALLEGRE	Neuro-chirurgie	NOEL	Médecine générale
CHASSARD	Electro-radiologie	SCHNEPP	Orthopédie
FAYSSÉ	Orthopédie		

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PIGEAUD, Président ; MAGNIN, BURTHIAULT, MORNEX, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

**Etude de l'Elimination Urinaire
des 17 Cétostéroïdes,
des 17 Hydroxycorticoïdes
et du Prénane-Triol
au cours de la Grossesse Normale**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26 JANVIER 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

DURAND Pierre-Marie

Né le 19 Octobre 1937 à REIMS (Marne)



A MA FEMME

A MA FILLE

En gage de notre amour.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND-MÈRE

En témoignage de mon immense affection et
de ma reconnaissance pour sa bonté.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

A MA MÈRE, A MON PÈRE

Bien modeste témoignage de ma profonde
affection et de ma gratitude trop souvent mal
exprimées.

A MES BEAUX-PARENTS

Qu'ils soient assurés de mon affection.

A MA SŒUR A MES FRÈRES

Avec tout mon affectueux attachement.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

AU RÉVÉREND PÈRE de ROCQUOIS O.P.

En maintes circonstances, il a fait preuve de compréhension amicale et nous a prodigué ses conseils éclairés.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre filiale et respectueuse amitié.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur PIGEAUD

Professeur de Clinique Obstétricale

Un semestre passé dans son Service nous a fait découvrir un Maître dont l'autorité et la grande expérience de l'Art Obstétrical s'allient à une parfaite connaissance de l'humain.

C'est grâce à l'organisation rigoureuse de son Service, sur laquelle il veille sans relâche, que cette Thèse, qu'il nous fait aujourd'hui le grand honneur de présider, a pu voir le jour.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude et de notre respectueux attachement.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur P. MAGNIN

Accoucheur des Hôpitaux

Nous avons pu bénéficier lors de notre semestre à la Clinique Obstétricale de l'étendue de ses connaissances et de la clarté de ses cours magistraux qu'il sait rendre tellement profitables.

Il nous a fait l'honneur d'accepter d'être notre juge, qu'il trouve ici l'expression de notre vive et respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé R. BIRTHIAULT

Son enthousiasme qu'il a su nous communiquer n'a de limite que par la rigueur scientifique qu'il apporte à tous ses travaux.

Ce travail est le sien. Il est le fruit de longues réflexions et de recherches méthodiquement entreprises.

Nous le remercions ici de nous avoir confié ce sujet qui lui est si cher et de nous avoir toujours guidé avec compréhension et bienveillance dans l'élaboration de cette Thèse.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse reconnaissance et de notre attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé MORNEX

Médecin des Hôpitaux

Nous avons profité à la Faculté, de la clarté et de la concision de son enseignement.

Il a accepté de faire partie de notre jury de Thèse. Qu'il trouve ici l'assurance de notre gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur R. BETHOUX

Pharmacien Biologiste
Chef de Laboratoire à la Faculté

Il nous a toujours accueilli dans son laboratoire avec beaucoup de gentillesse.

Nous avons pu apprécier ses grandes connaissances scientifiques.

Qu'il trouve dans ce travail, qui lui est cher aussi, l'expression de nos vifs remerciements.

A Monsieur le Docteur J. SITE

Assistant à la Faculté de Médecine de Lyon
Assistant des Hôpitaux

Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans le précieux concours de ses vastes connaissances.

Nous lui devons toute l'étude statistique.

Il nous a reçu avec sympathie, sacrifié beaucoup de son temps, prodigué ses conseils avec patience et guidé avec rigueur.

Nous lui exprimons ici toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J.C. COUTURIER

Il nous a incité à accepter le sujet de cette Thèse et nous a aidé dans son élaboration.

Qu'il trouve ici un gage de notre amitié.

A Messieurs les Assistants et Chefs de Clinique
de la Clinique Obstétricale

A Madame POLLIER

En remerciement pour la part active qu'elle a
prise dans ce travail au Laboratoire de la Cli-
nique Obstétricale.

A Mère COQUIT

A Sœur CHAMBOST

Son dévouement à la Consultation de la Cli-
nique Obstétricale a permis ce travail.

Qu'elle en soit remerciée.

AUX SŒURS ET SAGES FEMMES
DE LA CLINIQUE OBSTÉTRICALE

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat

Monsieur le Professeur MOUNIER-KUHN

Monsieur le Professeur Agrégé GAILLARD

Monsieur le Professeur CIBERT

Monsieur le Professeur Agrégé DURAND

Monsieur le Professeur PIGEAUD

Monsieur le Professeur PEYCELON

Monsieur le Professeur MONNET

Monsieur le Professeur LEVRAT

Monsieur le Professeur Agrégé BRETTE

A NOS CAMARADES D'EXTERNAT

INTRODUCTION

Ce travail, que nous a confié le Professeur Agrégé BURTHIAULT, est l'aboutissement de recherches effectuées pendant deux années au Laboratoire de la Clinique Obstétricale de Lyon (Professeur H. PIGEAUD) sous la direction technique et en collaboration avec Monsieur R. BETHOUX, Chef de Laboratoire.

Ces recherches ont été possibles grâce à l'organisation du Service. Il existe en effet à la Clinique Obstétricale, dans le même bâtiment en sous-sol, un laboratoire de recherches, dont l'orientation principale, depuis plus de quinze ans, est dirigée vers l'étude des perturbations hormonales au cours des grossesses pathologiques. La proximité laboratoire-salles d'hospitalisation facilite ces recherches (liaison étroite clinique-laboratoire).

Après avoir étudié, au cours des grossesses normales et pathologiques, l'élimination urinaire du Pregnane-Triol, puis celle des Œstroïdes (nous signalerons en particulier le Rapport au Congrès de Nancy en 1961, de MM. H. PIGEAUD, R. BURTHIAULT et R. BETHOUX), **il est apparu que les recherches devaient s'orienter vers l'étude de l'élimination urinaire des Androgènes et des Corticoïdes.**

Déjà en 1953, au Laboratoire, avait été étudiée l'élimination des « corticoïdes réducteurs totaux », selon une méthode mise au point par M. R. BETHOUX, recherches qui avaient été exposées dans la Thèse de G. CHARRIERE (Lyon, 1954), mais les recherches avaient été momentanément arrêtées.

Les techniques de dosage des stéroïdes évoluent d'année en année en raison des progrès incessants réalisés en chimie-biologique. Ces progrès, sont certes louables, mais ils présentent un inconvénient majeur : très rapidement, telle méthode utilisée n'est

plus valable ou est abandonnée, et les recherches effectuées par des personnes différentes, en des lieux différents selon des méthodes différentes ou modifiées, donnent des résultats difficilement comparables. Or, le Clinicien doit savoir choisir et utiliser une méthode de dosage qui soit stable, qui ait fait ses preuves et qui soit fidèle quant à ses résultats. Ces conditions sont nécessaires, indispensables si l'on veut aborder l'étude des cas pathologiques. Actuellement, il semble que certaines méthodes répondent à ces desiderata.

Mais, avant d'étudier le pathologique, il est nécessaire de connaître les normes des éliminations, au cours des grossesses strictement normales, des métabolites hormonaux étudiés. **Tel est le but de notre travail concernant trois groupes de stéroïdes : 17-Cétostéroïdes, 17-Hydroxycorticoïdes et Pregnane-Triol.**

Il est en effet apparu nécessaire à M. BURTHIAULT, en raison du but lointain poursuivi, d'étudier **parallèlement**, dans les mêmes urines, **ces trois groupes de métabolites.**

Cette triple recherche est justifiée par les constatations extra-gravidiques ; à titre d'exemple, nous rappellerons que dans l'hyperplasie congénitale des surrénales, parallèlement à un taux élevé des 17-cétostéroïdes, il existe habituellement une élimination très élevée de pregnane-triol et une diminution des 17-hydroxycorticoïdes. La cause de ces modifications quantitatives et qualitatives se trouve être dans un **trouble enzymatique** ; or on sait combien ces troubles enzymatiques sont fréquents dans certaines grossesses perturbées.

Nous ne chercherons pas, dans notre travail, à interpréter la signification physiologique de tel ou tel dosage, ni à discuter l'origine au cours de la gravido-puerpéralité des stéroïdes dosés ; nous nous contenterons de grouper et d'étudier ces éliminations stéroïdiennes.

Mais avant d'exposer

- les méthodes de dosage utilisées
- les résultats des recherches effectuées dans le service,

nous ferons une énumération rapide des résultats mentionnés par différents chercheurs que nos investigations bibliographiques nous ont fait connaître.

Nos recherches bibliographiques ont été limitées ; de ce fait elles sont incomplètes. Nous avons recherché, dans l'American Journal et dans Excerpta Medica (Section X Obstetrics and Gynecology), depuis 1955 inclus, les références de tout article pouvant avoir un rapport avec notre travail.

Les renseignements que nous avons pu recueillir, en particulier en ce qui concerne les 17-Cétostéroïdes et les 17-Hydroxycorticoïdes, sont nombreux et disparates ; les résultats sont parfois concordants ou similaires, parfois aussi contradictoires ; le plus souvent ils sont difficilement comparables. Cela tient aux méthodes d'expérimentation employées, au nombre des cas étudiés, à l'absence de calculs statistiquement valables, aux méthodes de dosage utilisées, ces dernières ayant d'année en année subi de nombreuses modifications.

Une énumération succincte, chronologique, des articles lus, ou simplement parcourus, montrera combien il est difficile de se faire une idée précise des éliminations normales, au cours des grossesses normales, des trois métabolites urinaires étudiés : 17-Cétostéroïdes, 17-Hydroxycorticoïdes et Pregnane-Triol.

VENNING, en 1946 (cité par DEVIS) semble avoir été le premier à doser les corticoïdes au cours de la grossesse.

HECHNAUER, en 1952, trouve une élimination identique des 17-cétostéroïdes chez la femme enceinte et chez la femme non gravide, soit 8 à 10 mg avec des variations journalières pouvant aller de quelques mg à 20 mg. Il signale une augmentation 8 à 10 jours avant l'accouchement.

JAYLE, en 1952, ne trouve pas de modifications interprétables dans les éliminations urinaires des corticoïdes au cours de la grossesse. Il attire l'attention sur la possibilité d'avortements endocriniens par hyperandrogénie (17-cétostéroïdes > 12 mg/24 h par la méthode de CAHEN et SALTER).

BRET et GHOSN, 1953, considèrent la relative constance du taux des 17-cétostéroïdes urinaires au cours de la grossesse normale. Ils admettent la fréquence des avortements par hyperandrogénie. La cortisone est indiquée dans ces cas.

MASTBOOM, en 1953, à propos de la toxémie gravidique, pose le problème de l'existence d'une production extra-surrénale (placentaire) de « corticostéroïdes » et souligne la possibilité de dysfonctionnements des systèmes enzymatiques placentaires par troubles circulatoires.

DEVIS, 1954, aux Colloques sur la Fonction Lutéale, donne un schéma de l'élimination des corticoïdes au cours de la grossesse. Il ne trouve pas de modifications interprétables. Très consciencieusement il fait une étude critique des méthodes de dosage. Il écrit la phrase suivante qui s'applique bien à l'esprit de nos travaux : « le point de vue du clinicien est entièrement différent de celui du chercheur ; il désire des méthodes rapides et utiles. Leur sens peut rester obscur et leur valeur limitée. Il suffit qu'elles soient éprouvées par **des contrôles physiologiques et par la statistique** ».

HUIS IN'T VELD, L.G., à ces mêmes colloques, après un rappel historique, fait une étude statistique portant sur 137 dosages de 17-cétostéroïdes au cours de 35 grossesses normales : il trouve une élimination des 17-cétostéroïdes plus élevée au cours des premier et troisième trimestres (méthode DINGEMANSE). Par dosage fractionné chromatographique des 17-cétostéroïdes, il précise que l'excrétion d'androstérone et d'étiocholanolone est plus basse pendant la grossesse qu'en dehors d'elle.

WÜRTERLÉ, en 1954, trouve les 17-cétostéroïdes augmentés uniquement au cours du dernier trimestre.

RIVIERE, JAUBERT et GOUTART, en 1954, dosant les corticoïdes (P. R. L.) par la méthode de HEARD et SOBEL, chez 54 femmes enceintes normales (184 dosages tous faits en double), constatent une nette augmentation des corticostéroïdes dès le début de la grossesse et trouvent une chute à l'approche du travail ; mais chaque femme a une courbe d'élimination qui lui est propre.

En 1955, répondant à un article critique de MM. PIGEAUD, BETHOUX et CHARRIERE, ils révisent leurs conclusions sur l'existence d'un hypercorticisme physiologique précoce de la grossesse, mais continuent à admettre celui de la fin de la grossesse : seule l'ampleur peut en être discutée.

CHARRIERE, dans sa Thèse (Lyon, 1954-55) utilisant une nouvelle technique de dosage, constate une augmentation significative des corticoïdes urinaires mais en fin de grossesse seulement.

MAGGIPINTO, en 1955, ainsi que SAS et RAPCSAK, trouvent des taux de 17-cétostéroïdes urinaires légèrement élevés tout au long de la grossesse, avec un pic plus important au moment de l'accouchement, suivi d'une chute rapide : ils rattachent ce fait au concept général de l'adaptation.

APPLEBY et NURYMBERSKI, CASSANO et TARANTINO, en 1957, constatent chacun de leur côté, que le taux des 17-hydroxycorticoïdes urinaires augmente progressivement à partir du 4^e ou 5^e mois ; mais si CASSANO note une augmentation du taux sanguin d'ACTH pendant la grossesse, APPLEBY considère l'activité corticosurrénalienne inchangée et attribue l'augmentation des 17-cétostéroïdes à l'un de leurs constituants dont l'origine échappe.

COHEN, en 1957, dans sa Thèse, précise les taux normaux des 17-cétostéroïdes chez la femme non enceinte (8 à 12 mg.). Il parle d'une tendance hyper-androgénique au cours de la grossesse, par hyperplasie surrénalienne, mais l'origine placentaire est évoquée.

D'après nos recherches bibliographiques, HERMANN et SILVERMANN en 1957, paraissent avoir été les premiers à avoir dosé le pregnane-triol au cours de la grossesse. Pour ces auteurs, le pregnane-triol augmente au cours du dernier trimestre et chute immédiatement après l'accouchement, ce qui leur fait admettre l'origine essentiellement placentaire des stéroïdes dont le pregnane-triol est le témoin urinaire. Vient à l'appui de cette hypothèse le cas d'une femme ayant subi une surrénalectomie bilatérale pour Cushing et qui devint enceinte par la suite : les taux de pregnane-triol au cours de cette grossesse étaient identiques à ceux d'une femme enceinte normale.

LABADIE, en 1957, conclut, utilisant pour ses dosages la technique de GORNALL et Mc DONALD, à un comportement statistiquement identique des extraits corticoïdes urinaires totaux au cours de la grossesse et au cours de l'état non gravidique ; mais il note les modalités techniques très nombreuses et leur rendement variable. Il constate que l'état de grossesse se caractérise par une insuffisance de 17-hydroxylation et que le placenta, produisant une grande quantité de progestérone, fournit de ce fait à la surrénale un excès de précurseurs : il rejoint là l'idée d'APPLEBY.

SCHÜLLER, en 1957, confirme l'augmentation des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxycorticoïdes urinaires au cours du dernier trimestre de grossesse.

BIRKE, GEMZELL, PLANTIN et ROBBE, en 1958, constatent chez 17 femmes une augmentation progressive des 17-cétostéroïdes avec diminution de l'androstérone et de l'étiocolanolone en fin de grossesse. Le taux des 17-hydroxycorticoïdes plasmatiques aurait une évolution parallèle à celui des 17-cétostéroïdes urinaires. Par contre, MARTIN (J.D.) et MILLS, chez 76 femmes ne retrouvent pas de différence pour les 17-cétostéroïdes, mais l'augmentation des 17-hydroxycorticoïdes sanguins.

En 1959, CEKON et EHRLICH, considérant la naissance comme un phénomène physiologique, pensent qu'il ne doit pas se produire de stress ; celui-ci n'existe que dans les accouchements dystociques ou chirurgicaux. Il n'y a donc pas, normalement, d'augmentation des 17-cétostéroïdes.

DE GIORGI, en 1959, trouve une augmentation progressive des 17-hydroxycorticoïdes urinaires tout au long de la grossesse normale.

FOTHERBY, en 1960, donne la courbe d'évolution du pregnane-triol au cours du cycle menstruel. La même année, RONAN l'étudie pendant la grossesse normale et donne deux pics d'élimination au cours des 1^{er} et 3^e trimestres avec disparition complète entre les deux pics ; ceci est en faveur de l'hypothèse du passage du lieu de production des précurseurs du pregnane-triol de l'ovaire ou de la corticosurrénale au placenta.

En 1961, au congrès de Nancy, BRET, LEGROS et CRMAIL attirent à nouveau l'attention sur l'incidence qu'a une hyperandrogénie (17-cétos > 12 mg.) sur la fréquence des avortements (conséquences d'autant plus graves que le chiffre est plus élevé) et sur l'importance de l'élévation précoce du taux des 17-cétostéroïdes.

Confirmant les travaux de BIRKE (1958), BRYANS et BELITHER, en 1961, signalent l'augmentation progressive des 17-hydroxycorticoïdes sanguins au cours de la grossesse ; ils attribuent à un stress physique et psychique plus important les taux plus élevés chez la primipare.

GUEGUEN, en 1961, étudie très minutieusement 80 observations de femmes enceintes avec une excrétion urinaire de 17-cétostéroïdes supérieure à la normale (taux supérieur ou égal 13 mg/

24 h) ; certaines furent traitées par les cortisoniques, les autres servaient de témoins. Il montre dans ses résultats combien il est difficile d'attribuer à un taux élevé des 17-cétostéroïdes la responsabilité de l'interruption précoce de la grossesse car de nombreuses grossesses vont normalement à terme avec des taux élevés et réputés pathologiques. Il conclut en considérant deux catégories de femmes : celles qui ont une hyperandrogénie pathologique et celles qui ont une élévation des 17-cétostéroïdes constitutionnelle.

HERVE et SERGENT, en 1961, publient un article très intéressant sur l'élimination urinaire du Pregnane-Triol au cours de la grossesse. Etudiant 21 grossesses normales, et 15 grossesses pathologiques, ils concluent à l'élimination invariable du pregnane-triol et considèrent que la source la plus probable en est la surrénale maternelle, conclusions en contradiction avec les hypothèses de HERMANN et SILVERMANN et de RONAN. Dans ce travail ils évoquent (sans apporter de résultats personnels) les taux d'élimination, au cours des grossesses normales, des 17-hydroxycorticoïdes et des 17-cétostéroïdes.

NOLOT, en 1962, à l'occasion de 65 dosages des 17-cétostéroïdes pratiqués chez des femmes enceintes en clientèle privée, souligne combien il est difficile de prévoir l'évolution d'une grossesse avec un taux élevé de 17-cétostéroïdes et de définir le taux à partir duquel il faut envisager un traitement cortisonique.

Ainsi il est très difficile de se faire une idée précise sur les éliminations urinaires des 17-cétostéroïdes, des 17-hydroxycorticoïdes et du pregnane-triol au cours de la grossesse normale et, par voie de conséquence, des modifications ou perturbations possibles de ces éliminations en cas de grossesses pathologiques.

Les études concernant le pregnane-triol sont très limitées et fragmentaires.

Elles sont plus nombreuses en ce qui concerne les corticoïdes, mais les résultats sont discordants.

Depuis JAYLE, puis BRET, l'hyperandrogénurie (augmentation du taux urinaire des 17-cétostéroïdes) a été considérée comme témoin d'une perturbation responsable parfois d'avortements in-

volontaires à répétition. Or, nous l'avons vu, les auteurs sont loin d'être d'accord pour préciser à partir de quel taux les 17-cétostéroïdes doivent être considérés comme anormaux ou tout au moins comme pouvant justifier une thérapeutique.

Voici quelques chiffres cités :

1953 : BRET > 12 mg.

GUEGUEN > 13 mg.

NOLOT > 14 mg. (entre 11 et 14 mg = augmentation modérée).

1960 : JAYLE > 17 mg 5 (avec étude des cas ayant un taux > 21 mg.).

GAVRILESCU > 16 mg.

1961 : BRET > 12 mg.

Enfin les études ont été rarement faites avec méthode et appréciation mathématique des résultats obtenus par étude statistique. En tous cas, à notre connaissance, une telle étude n'a jamais été faite avec appréciation comparative de l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes, 17-hydroxycorticoïdes et pregnane-triol.

Nous tenons à remercier :

Monsieur le Professeur PIGEAUD : c'est grâce à son esprit d'organisation et à sa bienveillance que ce travail a pu être mené à bien dans son Service.

Le Professeur Agrégé BURTHIAULT, qui eut l'idée de faire effectuer ces recherches, suite logique des recherches hormonales antérieures.

Monsieur R. BETHOUX : sa compétence en chimie biologique a permis de mettre au point les méthodes de dosage.

Le Docteur SITE : ses connaissances en statistique nous ont permis d'étayer ce travail par des résultats mathématiques valables.

CHAPITRE PREMIER

MÉTHODES DE DOSAGE UTILISÉES

Nous ne donnerons qu'un aperçu rapide des méthodes de dosage que nous avons utilisées : ces méthodes sont maintenant classiques.

Presque tous les dosages ont été effectués au laboratoire de la Clinique Obstétricale ; quelques-uns cependant l'ont été dans un laboratoire privé.

I. — DOSAGE DES 17-CÉTOSTÉROÏDES TOTAUX

Technique de HENRY publiée en 1951.

HENRY (R.) et THEVENET (M.). - Dosage des 17-Cétostéroïdes totaux - Etude de la réaction de ZIMMERMANN, CAHEN et SALTER. Mise au point d'une technique rapide. Bull. Soc. Chim. Biol., 1951, 33/10 (1617-1634).

Les urines de 24 heures sont recueillies sur un antiseptique (cyanure de mercure).

Les temps du dosage comptent :

- une hydrolyse à l'acide chlorhydrique à chaud
- une extraction par le tétrachlorure de carbone, suivie d'une évaporation et d'une reprise de l'éther
- un lavage de l'éther par la soude
- la préparation colorée selon HENRY
- la lecture au spectrophotomètre de JOBIN et YVON comparativement avec les étalons.

Les résultats sont exprimés en mg/24 h.

Fidélité de la méthode

Nous avons pris au hasard 10 urines de femmes enceintes (totalité des urines de 24 heures). Nous avons séparé en deux parties égales chaque échantillon d'urine de 24 h., obtenant ainsi deux échantillons rigoureusement identiques. Sur chaque échantillon, un dosage des 17-cétostéroïdes a été effectué comme s'il s'agissait d'urines différentes.

Le tableau ci-dessous donne les résultats de cette expérimentation.

Urines de 24 h.	Mme G.D.	Mme M.	Mme G.	Mme C.	Mme T.	Mme R.	Mme L.	Mme Q.	Mme N.	Mme P.
1 ^{er} éch.	12	8	17,4	11,8	12,8	13	11,6	17,6	15,2	18,2
2 ^e éch.	11,6	7,8	17,2	11,8	12	13,8	11,8	19,6	15,8	18,4

Il est évident que cette méthode de dosage est fidèle : la moyenne générale de la différence entre les dosages des deux échantillons identiques d'urine étant de 0,2 mg.

Afin de s'assurer qu'utilisant la même méthode, deux laboratoires différents donnent des réponses comparables, nous avons, comme précédemment, sur deux échantillons identiques de mêmes urines effectué 43 dosages de 17-cétostéroïdes, un dosage étant effectué au laboratoire de la Clinique et l'autre dans un laboratoire privé (R. BETHOUX). Sans transcrire ici les résultats, on peut préciser que l'écart moyen des réponses était de 0,6 mg, donc écart négligeable.

II. — DOSAGE DES 17-HYDROXYCORTICOIDES

Technique de SILBER et PORTER publiée en 1954.

SILVER (R.H.) et PORTER (C.C.). — The determination of 17-21-dihydroxy-20-Cetosteroids in urine and plasma. J. Biol. Chem., 1954, 210 (923-932).

Sur la totalité des urines de 24 heures recueillies sur antiseptique, les manipulations successives suivantes sont effectuées :

- hydrolyse enzymatique (suc d'*Helix Pomatia*)
- extraction au chloroforme

- lavage du chloroforme par la soude
- réaction colorée
- lecture au spectrophotomètre de JOBIN et YVON comparativement avec des étalons.

Les résultats sont exprimés en mg/24 h.

Fidélité de la méthode

Comme pour les 17-Cétostéroïdes, et selon les mêmes principes, nous avons établi le tableau suivant :

Urines de 24 h.	Mme G.D.	Mme M.	Mme G.	Mme C.	Mme [°] T.	Mme R.	Mme L.	Mme N.	Mme P.
1 ^{er} éch.	3,7	3,2	6,8	3,5	6,7	3,1	1,7	5,6	6,5
2 ^e éch.	3,7	2,9	7,2	3,4	6,3	3,4	1,8	5,2	7,3

La méthode est très fidèle, la moyenne globale de la différence entre dosages de deux échantillons identiques n'est que de 0,04 mg.

III. — DOSAGE DU PREGNANE-TRIOL

La Technique utilisée est celle que THEVENET a décrite en 1959 dans sa Thèse.

THEVENET (M.J.). — Etude d'une méthode de détermination spécifique du Pregnane-Diol, du Pregnane-Triol et du 20-Céto-Pregnane-Diol. Thèse Méd., Paris, 1959.

- recueil des urines de 24 heures
- hydrolyse enzymatique (suc d'*Helix Pomatia*)
- extraction au chloroforme
- lavage du chloroforme par la soude
- distillation sous vide pour obtention d'un extrait sec suivie d'une absorptiométrie en milieu sulfurique.
- la lecture est faite au spectro-photomètre de JOBIN et YVON après étalonnage.

Les zones d'élution des stéroïdes sont très constantes ; il n'y a jamais de chevauchement des vagues et la vague du pregnane-triol est toujours nettement séparée de celle du pregnane-diol.

Les résultats sont exprimés en microgrammes (gammas).

Fidélité de la méthode

Le tableau suivant permet de l'apprécier.

Urines de 24 h.	Mme G.D.	Mme M.	Mme G.	Mme C.	Mme T.	Mme R.	Mme L.	Mme Q.	Mme N.	Mme P.
1 ^{er} éch.	390	584	592	241	777	224	161	1084	49	2088
2 ^e éch.	390	525	573	254	885	183	161	768	96	2366

La moyenne générale de la différence entre dosages d'urines identiques est de 62 microgrammes. La méthode est donc très fidèle, et l'on doit souligner que les résultats sont exprimés ici en « microgrammes ».

CHAPITRE II

RÉSULTATS DES RECHERCHES EFFECTUÉES

Ayant fait un choix parmi les méthodes de dosage à utiliser et après en avoir apprécié la fidélité, la difficulté fut d'obtenir des urines de femmes enceintes normales, aux différentes périodes de leur grossesse.

L'idéal aurait été de faire admettre à certaines femmes, considérées comme normales et dont la grossesse évoluait normalement, de donner régulièrement, chaque mois, leurs urines de 24 heures.

Mais le Docteur BURTHIAULT s'est heurté à un obstacle insurmontable. Il pensait cependant obtenir satisfaction en clientèle privée en s'adressant aux femmes d'étudiants en médecine, ou étudiantes elles-mêmes. Mais, malgré les promesses faites, elles ne recueillirent leurs urines qu'une fois ou deux...

Restait une seule possibilité : recueillir à la Consultation de la Clinique Obstétricale les urines de femmes différentes, aux différentes périodes de leur grossesse. C'est grâce à la collaboration dévouée et compréhensive de Sœur CHAMBOST que l'on procéda ainsi et que ce travail put être mené à bien.

I. — ÉCHANTILLONNAGE

Ses Critères

Avant d'effectuer le choix, il fallait préciser et exiger un certain nombre de critères sur lesquels on devait se baser pour définir ce que l'on entendait par « femme normale présentant une grossesse normale ».

Les femmes choisies ne devaient présenter à l'anamnèse aucune tare pathologique (en particulier endocrinienne) et aucun antécédent gynécologique ou obstétrical (s'il s'agissait de multigestes) qui puisse faire penser à un métabolisme stéroïdien anormal ou perturbé (nous n'avons pas cependant éliminé les femmes qui avaient présenté un avortement accidentel ou un accouchement légèrement prématuré, mais dont l'enfant né vivant était de poids normal).

Par ailleurs, considérée à posteriori, la grossesse devait évoluer sans incident (interrogatoire et examen au cours des visites prénatales) et devait se terminer à terme avec naissance d'un enfant vivant de poids normal. Nous n'avons pas considéré comme anormaux les incidents mineurs tels que vomissements modérés, légère albuminurie sans signes associés, œdèmes discrets...

Son Choix

L'échantillonnage résulte d'un choix.

Ce choix a été effectué par Sœur CHAMBOST parmi toutes les femmes qui se sont présentées aux consultations prénatales entre les mois de Mars 1962 et Août 1964.

Les critères, basés sur l'interrogatoire, ont été vérifiés sur le fichier médical de la Consultation où sont notées les visites successives au cours de la grossesse. Par ailleurs, le choix a été fait selon les directives du laboratoire de la Clinique Obstétricale de manière qu'un nombre suffisant de dosages soit effectué (minimum 30 par échantillon) et que ces dosages correspondent à tous les stades de la grossesse (divisée en 4 tranches de 2 mois, le 9^e mois constituant une tranche spéciale). Certaines femmes ont été choisies en clientèle privée (R. BURTHIAULT et R. BETHOUX) ; elles l'ont été sur les mêmes bases.

Nous estimons ainsi qu'un choix « au hasard » a été effectué et avoir obtenu de cette manière un échantillonnage aussi représentatif que possible de femmes ayant une grossesse normale, évoluant normalement, et sur lequel il était alors possible d'appliquer une étude statistique valable.

Ses Résultats

Nous avons pu recueillir les urines, aux différents mois de la grossesse, chez 179 femmes différentes.

- 119 femmes de la Consultation du Service
- 60 femmes de clientèle privée.

L'âge des femmes s'étale de 16 à 41 ans ; 37 femmes étaient primipares, les autres multipares ayant eu 1 à 5 grossesses antérieures.

20 des 119 femmes de la Consultation n'ont pas accouché dans le Service et n'ont pas répondu à un questionnaire qui leur a été adressé (nous ne les avons cependant pas éliminées, car elles répondaient, au moment du recueil des urines, aux critères de l'expérimentation).

Les enfants, tous nés vivants, pesaient de 2.500 à 4.450 grammes.

On a pu ainsi réaliser :

- 192 dosages de 17-Cétostéroïdes
- 136 dosages de 17-Hydroxycorticoïdes
- 133 dosages de Pregnane-triol

5 femmes ont eu des dosages répétés.

Le nombre des dosages des 17-hydroxycorticoïdes et du pregnane-triol était insuffisant au cours des deux premiers mois ; une étude statistiquement valable n'a pu être entreprise avant le début du 3^e mois : cela tient à la faible fréquentation de la Consultation au cours des premiers mois de grossesse.

II. — ÉTUDE STATISTIQUE

Les résultats d'une expérimentation constituent un échantillon de la population étudiée. La population serait obtenue en groupant un nombre infiniment grand de résultats.

Il est possible, par le calcul, à partir d'un échantillon significativement représentatif, de donner des résultats valables s'appliquant à l'ensemble de la population.

Les dosages biologiques appartenant à une population déterminée obéissent la plupart du temps à une **distribution de Gauss** (leur représentation graphique conduit à un histogramme symétrique et à une « courbe en cloche »).

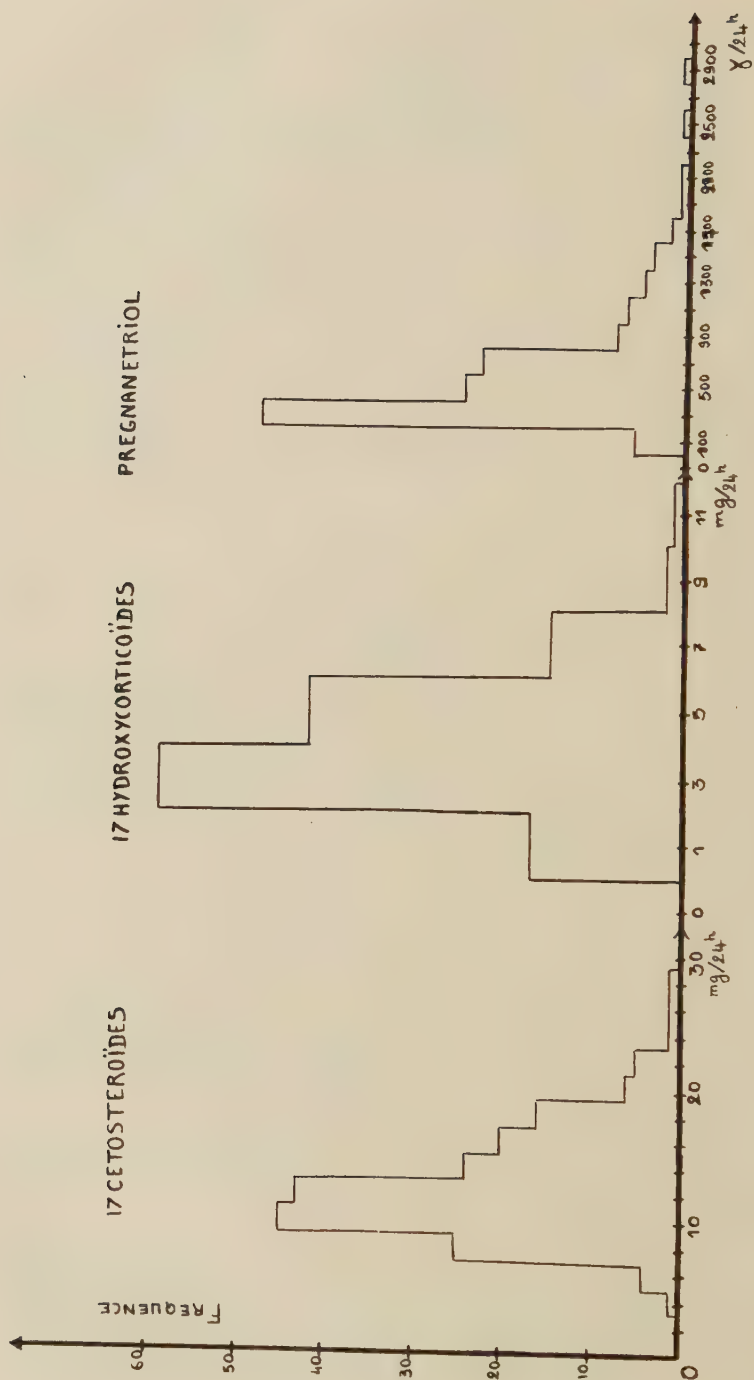


Fig. 1. — Histogrammes des distributions des 17-Cétostéroïdes (192 dosages), des 17-Hydroxycorticoïdes (136 dosages) et du Pregnane-triol (133 dosages) obtenus au cours de grossesses normales.

Nous avons formulé une première hypothèse selon laquelle les distributions des dosages des 17-cétostéroïdes, des 17-hydroxycorticoïdes et du pregnane-triol étaient gaussiennes. Mais cette hypothèse a été infirmée expérimentalement, les histogrammes étant asymétriques (fig. 1) avec une dispersion vers les fortes valeurs.

Lorsqu'un histogramme est asymétrique, on est conduit à envisager l'existence d'un nouveau facteur dont la variation influe sur les résultats : **l'âge de la grossesse est, dans notre cas, ce facteur nouveau.**

Il nous fallait donc envisager une autre méthode de travail qui puisse tenir compte des résultats des dosages et de l'âge de la grossesse.

Cette variation en fonction de l'âge de la grossesse était d'ailleurs déjà prévisible au vu de la dispersion progressive du nuage de points représentant les dosages urinaires des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxycorticoïdes (fig. 2 a et 2 b). En ce qui concerne le pregnane-triol, le nuage de points est dispersé régulièrement du début au terme de la grossesse (fig. 2 c). L'asymétrie de son histogramme fait alors supposer que sa distribution n'est pas gaussienne : ce serait plus volontiers une distribution de Poisson.

Méthode statistique utilisée

La méthode a consisté :

— à étudier séparément les taux urinaires des 17-cétostéroïdes, des 17-hydroxycorticoïdes et du pregnane-triol ;

— à tenir compte de l'âge de la grossesse, en étudiant séparément les dosages effectués pendant des intervalles de deux mois, le dernier mois étant considéré à part (l'âge de la grossesse est, comme classiquement à Lyon, calculé à partir du 10^e jour qui suit le 1^{er} jour des dernières règles normales).

Pour chaque tranche de 2 mois, et pour celle du dernier mois, les distributions obtenues ont été considérées comme gaussiennes, le facteur temps ayant alors une incidence négligeable.

Les résultats furent d'abord représentés graphiquement (nuages de points, histogrammes), puis traités par le calcul (moyenne,

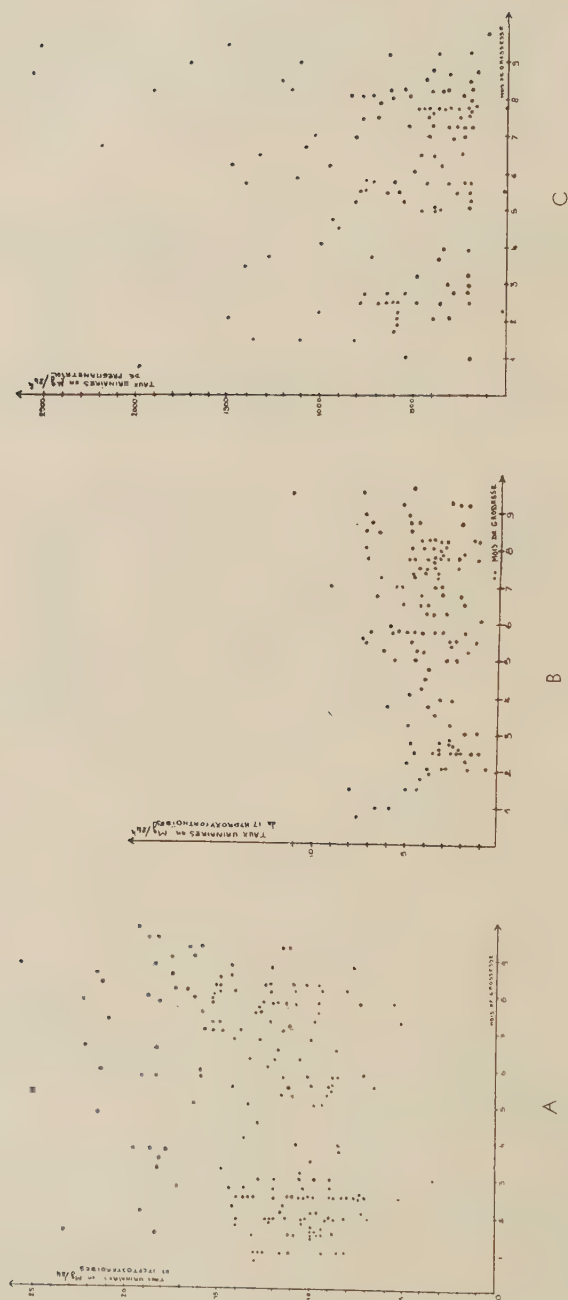


Fig. 2. — Nuages de points des dosages de 17-Cétostéroïdes, de 17-Hydroxycorticoïdes, de Pregnane-triol au cours de grossesses normales chez des femmes normales.

écart-type de la variable et de la moyenne) ; ce qui a permis la construction de graphiques qui définissent les taux normaux et anormaux par lecture directe.

Etablissement des Graphiques

Il importait, pour obtenir des résultats significativement valables, de disposer de distributions comportant **au moins une trentaine de dosages** ; cela nous a fait considérer des intervalles de 2 mois jusqu'au 9^e mois qui put, lui, être étudié isolément (échantillonnage plus facilement obtenu en fin de grossesse).

Avec ce regroupement, nous avons obtenu des distributions pratiquement gaussiennes.

Pour chaque distribution, nous avons calculé :

— la moyenne arithmétique

— la variance (S^2), l'écart-type de la variable (S) et l'écart-

type de la moyenne ($\frac{S}{\sqrt{N}}$).

et construit :

— l'intervalle de sécurité (ou de confiance, les deux termes étant admis) de la variable ($P = 0,95$)

— l'intervalle de sécurité de la moyenne ($P = 0,95$).

L'intervalle de sécurité de la variable, centré sur la moyenne, permet de tracer les limites extrêmes, supérieure et inférieure, des dosages normaux ($P = 0,05$). Cet intervalle est construit en portant, de part et d'autre de la moyenne, 1,96 fois la valeur de l'écart-type (S).

L'écriture des probabilités P peut porter à confusion. P a des valeurs complémentaires selon que l'on considère 95 % ($P = 0,95$) des résultats dans l'intervalle de sécurité ou 5 % ($P = 0,05$) des valeurs en dehors de ce dernier.

L'intervalle de sécurité de la moyenne plus faible que le précédent, toujours centré sur la moyenne, donne les limites extrêmes des moyennes que l'on trouverait 95 fois sur cent si l'on recommençait l'expérimentation. Cet intervalle est construit en portant, de part et d'autre de la moyenne 1,96 fois la valeur de l'écart-

type de la moyenne ($\frac{S}{\sqrt{N}}$)

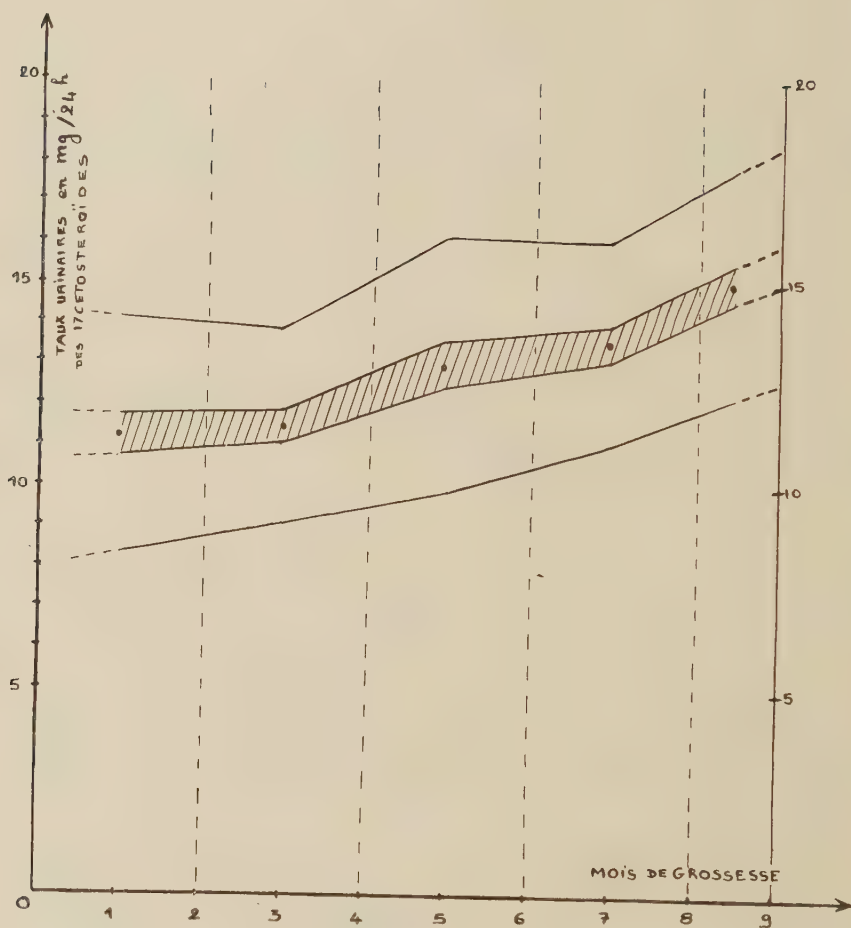


Fig. 3. — Etude de la moyenne des dosages des 17-Cétostéroïdes au cours de grossesses normales

zone hachurée = zone de confiance de la moyenne ($P = 0,95$).

limites externes = limites de l'intervalle de sécurité des dosages ($P = 0,95$).

points = moyennes de chacune des distributions.

Abstraction faite des développements purement mathématiques qui n'intéressent pas directement le Clinicien, ce travail aboutit à la construction d'un graphique pour chaque métabolite étudié : 17-cétostéroïdes (fig. 3) ; 17-hydroxycorticoïdes (fig. 4 a) et pregnane-triol (fig. 4 b).

Ces graphiques comportent plusieurs régions. Les lignes brisées, construites en joignant les extrémités des intervalles de sécurité de la variable, marquent les limites entre deux zones. Entre ces lignes, prennent place les valeurs normales, à l'extérieur les valeurs anormales. La zone hachurée, construite en joignant les extrémités des intervalles de sécurité de la moyenne, représente **la zone de sécurité des moyennes**.

III. — INTERPRÉTATION

Les 17-Cétostéroïdes

L'étude du graphique des 17-cétostéroïdes (fig. 3) montre immédiatement une augmentation de la moyenne qui passe de 11 mg. environ au premier mois à 15 mg. au neuvième mois. On peut considérer comme normaux, dans les deux premiers mois, les dosages compris entre 8 et 14 mg ; au neuvième mois, ceux situés entre 12 et 18 mg.

L'augmentation paraît régulière au cours de la grossesse. La ligne des moyennes est une ligne brisée sur le graphique : cela tient au petit nombre de moyennes (1^{er}, 3^e, 5^e, 7^e et 9^e mois). Mais ces irrégularités n'ont aucune signification, seule compte l'allure générale.

Le test de STUDENT-FISHER nous a montré que, déjà au cinquième mois, l'augmentation de la moyenne était significative ($t = 2$, $P < 0,05$). Elle l'est aussi entre le cinquième et le neuvième mois. Et, bien entendu, entre le premier et le neuvième mois, elle est très significative ($t = 4$, $P < 0,01$).

Les 17-Hydroxycorticoïdes

L'étude des 17-hydroxycorticoïdes ne débute qu'à la fin du deuxième mois, le nombre des dosages pratiqués étant insuffisant dans les deux premiers mois.

Le graphique (fig. 4 a) montre une augmentation progressive de la moyenne au cours de la grossesse ; cette moyenne passe de 3 mg. au 3^e mois à 5 mg. en fin de grossesse. La différence est peu importante, mais le test de STUDENT-FISHER l'a montrée très significative ($t = 4$ donc $P < 0,01$).

Parallèlement à l'augmentation de la moyenne, on assiste à une augmentation de la dispersion, si bien que l'on est obligé de considérer comme normaux les dosages situés entre 1 et 3 mg. au troisième mois et entre 1 et 8,5 mg. au neuvième mois.

Dans le cas présent, c'est une mauvaise application du test de STUDENT-FISHER, les dispersions n'étant plus les mêmes ; mais l'augmentation trouvée n'en garde pas moins sa valeur.

Le Pregnane-Triol

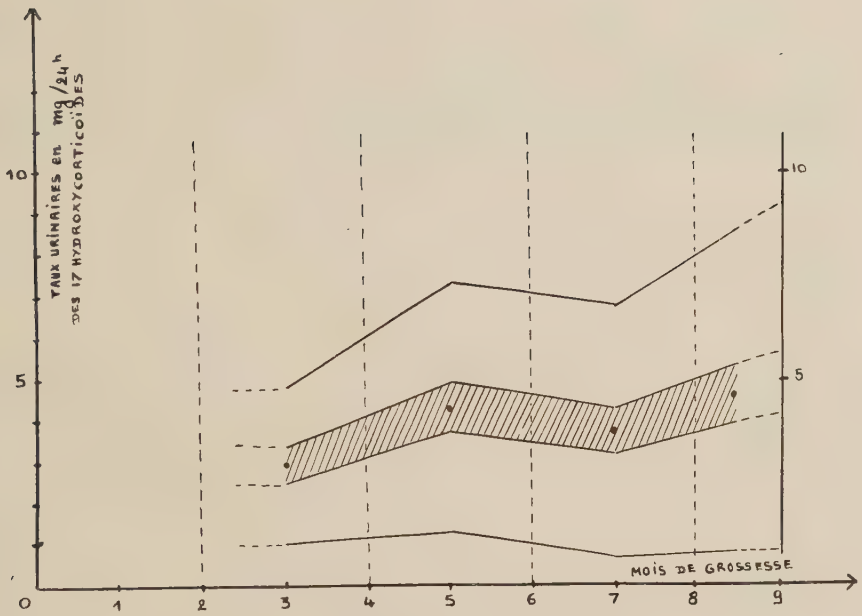
L'étude du pregnane-triol, pour des raisons identiques à celles des 17-hydroxycorticoïdes, ne commence qu'à la fin du deuxième mois.

Le graphique (fig. 4 b), montre une moyenne stable du troisième au huitième mois, avec une valeur de 500 microgrammes et des valeurs normales étalées entre 0 à 1.250 microgrammes. Il **semble** exister une augmentation au cours du neuvième mois, mais **elle n'est pas significative** si l'on applique le test de STUDENT-FISHER ($t = 1,70$ donc $P > 0,05$).

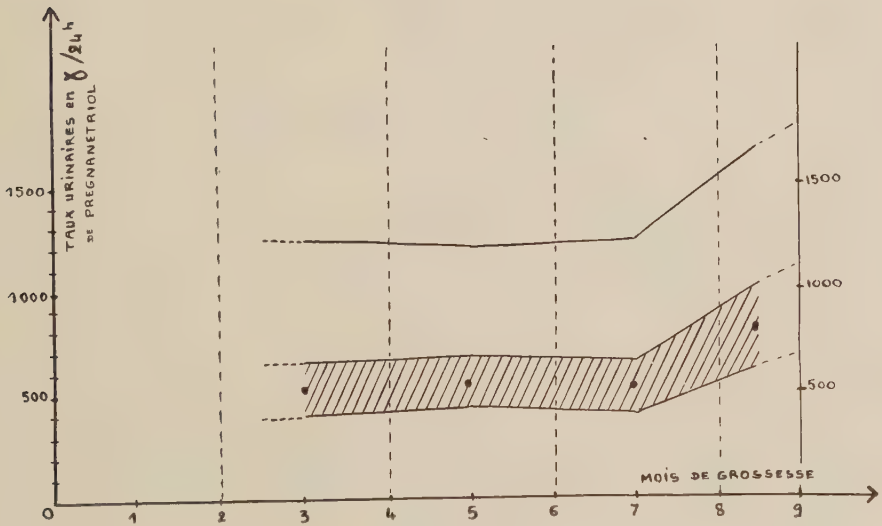
Cette étude statistique a donc permis de mettre en évidence une augmentation de l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxycorticoïdes, au cours de la grossesse normale, alors que l'élimination du pregnane-triol reste à un taux constant, avec, peut-être cependant, une légère augmentation au cours du 9^e mois.

L'amplitude des intervalles de sécurité de chacun des 3 métabolites paraît varier ; en fait, cette impression est due au nombre des dosages qui est différent dans chaque distribution ; mais les amplitudes sont suffisamment voisines pour que l'on puisse admettre que ces distributions ont la même dispersion.

Nous avons enfin recherché s'il existait une **corrélation** entre l'élimination des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxycorticoïdes au cours de la grossesse normale : le calcul donne un **coefficient de corrélation très significatif** ($R = 0,60$ avec pour limites de con-



a



b

Fig. 4. — Etude de la moyenne des dosages des 17-Hydroxycorticoïdes (a) et du Pregnenetriol (b) au cours de grossesses normales.

zone hachurée = zone de confiance de la moyenne ($P = 0,95$).

limites externes = limites de l'intervalle de sécurité des dosages ($P = 0,95$).

points = moyennes de chacune des distributions.

fiance 0,50 et 0,70). Le graphique (fig. 5) illustre cette corrélation : il comporte un nuage de points et les droites de régression des dosages des 17-cétostéroïdes en fonction de ceux des 17-hydroxycorticoïdes, et des dosages des 17-hydroxycorticoïdes en fonction de ceux des 17-cétostéroïdes.

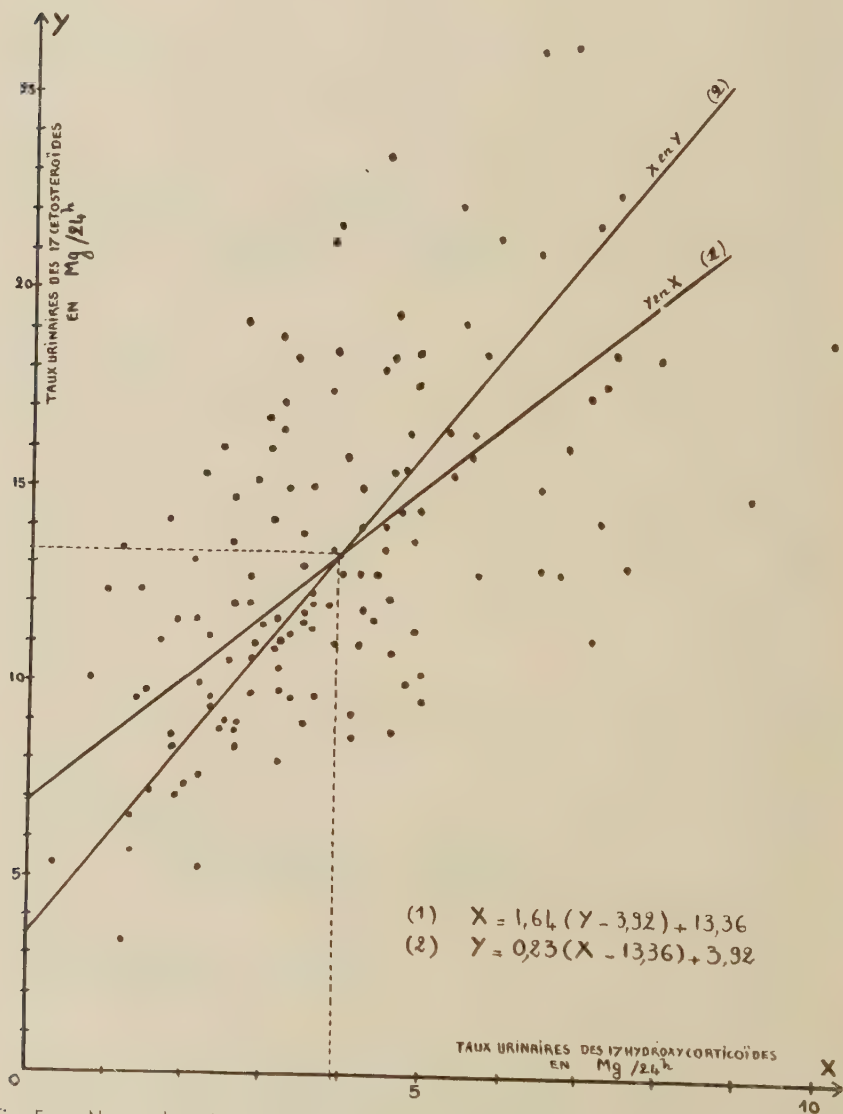


Fig. 5. — Nuage de points et droites de régression (avec leurs équations) des dosages des 17-Cétostéroïdes en fonction de ceux des 17-Hydroxycorticoïdes chez 136 femmes au cours de grossesses normales.

CONCLUSIONS

I. - Nous avons, au cours des grossesses normales, recherché quelles étaient les éliminations urinaires :

- des 17-Cétostéroïdes
- des 17-Hydroxycorticoïdes
- du Pregnane-Triol.

II. - Nous avons utilisé, pour effectuer ces dosages, des méthodes dont nous avons au préalable apprécié la fidélité :

- pour les 17-Cétostéroïdes : technique de HENRY
- pour les 17-Hydroxycorticoïdes : technique de SILBER et PORTER
- pour le Pregnane-Triol : technique de THEVENET.

III. - Dans l'impossibilité de recueillir, de façon répétée, les urines chez les mêmes femmes, nous avons pratiqué chez des femmes différentes, aux différentes périodes de la grossesse :

- 192 dosages de 17-Cétostéroïdes
- 136 dosages de 17-Hydroxycorticoïdes
- 133 dosages de Pregnane-Triol.

IV. - L'étude statistique nous a permis d'établir mathématiquement un normogramme de l'élimination urinaire des trois métabolites étudiés, à partir d'un matériel d'étude statistiquement valable (échantillonnage minimum : 30 cas).

Les 17-Cétostéroïdes augmentent légèrement mais progressivement au cours de la grossesse normale, leur moyenne passant de 11 mg (valeurs extrêmes 8 à 14 mg.) à 15 mg. (12 à 18 mg.).

Il en est de même pour les 17-Hydroxycorticoïdes, mais de façon moins évidente et moins régulière, leur moyenne passant de 3 mg. (valeurs extrêmes 1 à 5 mg.) à 5 mg. (1 à 9 mg.).

Le Pregnane-Triol ne paraît pas varier en fonction de l'âge de la grossesse ; son taux est relativement constant avec une moyenne de 50 microgrammes (chiffres oscillant entre 0 et 1.250 microgrammes). Il existe peut-être, cependant, une légère augmentation au cours du 9^e mois.

Vu et approuvé :

Le Doyen,
J.F. CIER

Le Président de la Thèse
H. PIGEAUD.

Vu et Permis d'imprimer.

LYON, le 5 Janvier 1965

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- APPLEBY (J.I.) et NORZYMBERSKI (J.K.). — The urinary excretion of 17-Hydroxycorticosteroids in Human pregnancy. *J. Endocr.* 1957, 15/3 (310-313), résumé in *Excerpta Medica* 1958, 11, p. 223, n° 893.
- BIRKE G.), GEMZELL (C.A.), PLANTIN (L.O.) et ROBBE (H.). — Plasma levels of 17-Hydroxycorticosteroids and urinary excretion pattern of Ketosteroids in normal pregnancy. *Acta Endocr.* 1958, 27/4 (389-402), résumé in *Excerpta Medica*, 1959, 12, p. 10, n° 30.
- BRET (A.J.), BARDIAUX (M.) et HILBERT (J.). — La cortisone au cours de la grossesse. *Annales Endocr.*, 1955, 16/4 (613-640).
- BRET (A.J.) et GHOSH (G.). — Les avortements avec taux élevé des 17-Cétostéroïdes. *Gyn et Obst.*, 1953, 52/5 (487-506).
- BRET (A.J.), LEGROS (R.) et CRIMAIL (Ph.). — Place des œstrogènes dans le contexte biologique des grossesses avec hyperandrogénie. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, 1961, 13/4 bis (400-408).
- BRYANS (F.E.) et BELITHER (A.). — 17-Hydroxycorticosteroids levels in pregnancy. *Am. J. Obst. Gynec.*, 1961, 82/1 (52-55).
- BURTHIAULT (R.) et BETHOUX (R.). — Etude critique d'un cas d'hyperandrogénie extériorisée au 6^e mois d'une grossesse chez une femme ayant présenté 4 avortements involontaires. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, 1962, 14/5 (728-731).
- CASSANO (F.) et TARANTINO (G.). — La funzione cortico-surrenalica nella gravidanza normale. *Riv. Obst. ginec.*, 1957, 12/9, (471-486), résumé in *Excerpta Medica*, 1958, 11, p. 401, n° 1618.
- CEKON (F.) et EHRLICH (H.). — Zur Frage der Gelbkörperhormon und 17-Ketosteroidausscheidung während der Geburt und in der Nachgeburtsperiode. *Wien. Klin. Wschr.*, 1958, 70/34 (629-631), résumé in *Excerpta Medica Gyn. Obst.*, 1959, 12, p. 145, n° 539.
- CHARRIERE (G.). — Corticoïdes urinaires et Corticostéroïdes ; nouvelle technique de dosage des corticoïdes et applications pratiques au cours de la grossesse normale. Thèse Lyon, 1954-1955.
- CHEYMOL (J.), JAMAIN (B.), HENRI (R.), THEVENET (M.) et JOLISSAINT (J.). — Etude du fractionnement des 17-Cétostéroïdes urinaires neutres au cours de la grossesse. Son intérêt comme moyen de détermination du sexe fœtal. *Pathol. Biol.*, 1958, 6/1 (15-18).

- COHEN (A.). — Sur certains aspects de l'élévation des 17-Cétostéroïdes chez la femme. Thèse Paris, 1957.
- DE GIORGI (L.) et IANNIRUBERTO (A.). — L'escrezione urinaria de 17-idrosicorticosteroïdi in gravidanze fisiologiche e gestoché. Arch. Obstet. Ginec., 1959, 64/6 (1043-1054), résumé in Excerpta Medica, 1960, 13, p. 459, n° 1770.
- DEVIS (R.). — L'élimination des corticoïdes au cours de la grossesse. Gyn. et Obst., 1954, 53 (57-67).
- DEVIS (R.) et VANEK (R.). — Le dosage des 17-Hydroxycorticoïdes urinaires. Ann. Endocr., 1954, 15 (196).
- FOI (A.M.). — Some aspect of post maturity (Russian text). Vopr. Okhr. Mater. Idets., 1960, 5 (54-57), résumé in Excerpta Medica, 1962, 15, p. 74, n° 301.
- FOTHERBY (K.). — Excretion of Pregnane-triol during the normal menstrual cycle. Brit. Med. J. 1960, 1 (p. 1545), résumé in Am. J. Obst. Gynec., 1960, 80 (1031).
- FOTHERBY (K.). — The ovarian production of a pregnane-triol precursor. J. Endocr. 1962, 25/1 (19-28), résumé in Excerpta Medica, 1963, 16, p. 209, n° 859.
- GAVRILESCU (C.) et CALIN (G.). — Abortion due to hyperandrogenism. Obstet. si Ginec., 1961, 8/3 (259-265), résumé in Excerpta Medica, 1962, 15, p. 411, n° 1657.
- GRASSET (J.), SENEZE (J.) et GAUTHIER (R.). — Etude statistique, portant sur 108 observations, des modifications des éliminations hormonales urinaires au cours de la gestation. Gyn. et Obst., 1954, 53/5 (574-596).
- GUEGUEN (J.). — Anomalies d'évolution de la grossesse et augmentation des 17-Cétostéroïdes urinaires. Traitement cortisonique. Etude de 80 observations. Gyn. et Obst., 1961, 60/5 (617-637).
- HECHNAUER (H.). — Die Ausscheidung der 17-Ketosteroïde im Harn während der normalem und toxischen Schwangerschaft. Arch. für Gynék., 1952, 181 (659-688), résumé in Bull. Gyn. Obst., 1952, 4/5 (1010).
- HERMANN (W.) et SILVERMAN (B.S.). — Excretion of pregnane-triol in pregnancy. J. Clin. Endocr. Metab., 1957, 17 (1482-1485).
- HERVE (R.) et SERGENT (P.). — L'élimination urinaire du Pregnane-triol au cours de la grossesse. Gyn. et Obst., 1961, 60 (188-200).
- HUIS IN'T VELD (L.G.). — L'excrétion des 17-cétostéroïdes au cours de la grossesse. Gyn. et Obst., 1954, 53/1 (42-56).

- JAYLE (M.F.). — Pathologie et traitement des avortements endocriniens. *Presse Méd.*, 1952, 60/23 (492-494).
- JAYLE (M.F.) et CREPY (O.). — Elimination des stéroïdes neutres et phénoliques au cours de la grossesse. *Gyn. Obst.*, 1954, 53/1 (1-26).
- JAYLE (M.F.) et ROBEY (M.). — Avortement récidivant et insuffisance des stéroïdes sexuels. *Presse Méd.*, 1962, 24 (1193).
- JAYLE (M.F.), ROUSSANGE (G.), VEYRIN-FORRÈR (F.) et MEGE (F.). — Intérêt clinique des dosages du pregnane-diol et des phénolstéroïdes au cours de la grossesse. *Gyn. Obst.*, 1960, 59/1 (47-57).
- LABADIE (P.). — Modalités biochimiques de l'hypercorticisme gravidique. *Gyn. Obst.*, 1957, 56/1 (1-18).
- LAFFONT (A.), GARES (R.) et BONAFOS (M.). — Androgènes et grossesse. *Bull. Soc. Gyn. Obst.*, 1949, 1 (265-266).
- LINHARES (E.). — Total urinary neutral 17-Ketosteroids assay. *An. Bras. Gin.*, 1953, 36/6 (p. 323), résumé in *Am. J. Obst. Gyn.*, 1955, 69/5 (1163).
- LINHARES (E.). — Utilização semiológica de dosagens hormonais urinarias em ginecologia e obstetricia. *Arch. Bras. Endocr.*, 1962, 11/3 (259-290), résumé in *Excerpta Medica*, 1964, 17, p. 358, n° 1607.
- LIPSETT (M.B.) et RITER (B.). Urinary ketosteroids and pregnane-triol in Hirsutism. *J. Clin. Endocr.*, 1960, 20/2 (180-186), résumé in *Excerpta Medica*, 1961, 14, p. 167, n° 671.
- MAGGIPINTO (B.). — Eliminazione urinaria des 17-chetosteroidi in gravidanza, in travaglio et in puerperio. *Ateneo Parmense*, 1955, 26/3 (255-270), résumé in *Excerpta Medica*, 1956, 9, p. 332, n° 1385.
- MAGNIN (P.), BERTRAND (J.), GABRIEL (H.) et VIGNAL (J.). — Hyperandrogénie et avortement. A propos d'une observation vérifiée par partition chromatographique des 17-cétostéroïdes urinaires. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, 1961, 13/4 (412-416).
- MAHAUX (J.) et NAGEL (M.). — L'exploration statique et dynamique de la fonction endocrine androgénique de la femme. *Sem. Hôp. Paris*, 1961, 31/6 (1841-1847).
- MARTIN (J.D.) et MILLS (I.H.). — The effects of pregnancy on adrenal steroid metabolism. *Clin. Sci.*, 1958, 17/1 (137-146), résumé in *Excerpta Medica*, 1959, 12, p. 145, n° 538.
- MARTIN (M.M.), REDDY (M.J.) et THORN (G.W.). — Method for simultaneous determination of pregnan-diol and pregnane-triol: estimation of urinary excretion in normal subjects et in ten patients with adrenocortical disorders. *J. Clin. Endocr.*, 1961, 21/8 (923-930), résumé in *Excerpta Medica*, 1962, 15, p. 235, n° 968.

- MASTBOOM (J.L.). — Corticostéroïdes d'origine placentaire et toxémie gravidique. *Gyn. Obst.*, 1953, 52 (399-405).
- MILLIEZ (P.) et FRITEL (D.). — Les stéroïdes urinaires au cours de la gestation normale et pathologique. Publication des Colloques sur la Fonction Lutéale, p. 114, Paris, Masson, 1954.
- MILLIEZ (P.) et FRITEL (D.). — Les éliminations hormonales au cours des toxémies gravidiques. *Gyn. Obst.*, 1954, 53/1 (114-131).
- NOLOT (B.). — Grossesses avec augmentation des 17-Cétostéroïdes. Traitement par la delta-cortisone. *Rev. Fr. Gyn. Obst.*, 1962, 57/12 (767-788).
- NOLOT (B.). — 17-Cétostéroïdes et grossesse. *Concours Méd.*, 1963, 85/7 (1009-1016).
- PIGEAUD (H.), BETHOUX (R.) et CHARRIERE (G.). — A propos de l'article de MM. H. RIVIERE, J.L. JOUBERT et GOUTARD sur le dosage des corticoïdes au cours de la grossesse normale et pathologique. *Gyn. Obst.*, 1954, 53/5 (660-662).
- PIGEAUD (H.), BURTHIAULT (R.), GONNET (J.) et BETHOUX (R.). — Etude critique des moyens d'investigation biologiques mis en œuvre en cas de menace d'avortement. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, 1956, 8/3 (294-298).
- PODOLSKAYA (I. Yu.). — The oxycorticosteroid function of the adrenal cortex at the end of pregnancy, during labour and in the post natal period (Russian text). *Akush. i Ginek.*, 1962 (39-43), résumé in *Excerpta Medica*, 1963, 16, p. 479, n° 2224.
- RIVIERE (M.), JAUBERT (J.L.) et GOUTARD (L.). — Le dosage des corticoïdes (P.R.L.) au cours de la gestation normale et pathologique. *Gyn. Obst.*, 1954, 53 (309-333).
- RIVIERE (M.), JAUBERT (J.L.), GOUTART (L.) et LESBATS (G.). — A propos du dosage des corticoïdes au cours de la grossesse normale et pathologique. En réponse à la note de MM. PIGEAUD, BETHOUX et CHARRIERE. *Gyn. Obst.*, 1955, 54/5 (658-661).
- RONAN (F.F.), PARSON (L.), NAMIOT (R.) et WOTIZ (H.H.). — The excretion of pregnane-triol during pregnancy. *J. Clin. Endocr.*, 1960, 20/3 (355-363), résumé in *Excerpta Med. Gyn. Obst.*, 1961, 14, n° 34.
- SAS (M.) et RAPCSAK (W.). — Untersuchungen über die Ausscheidung neutraler 17-Ketosteroïde bei Frauenleiden un Gestationsprozessen. *Z. Geburtsh. Gynäk.*, 1953, 9, p. 152, n° 640.

- SCHÜLLER (E.). — Corticosteroïd Ausscheidung in der normalen Gravidität. Acta Endocr., 1957, 25/4 (345-364), résumé in Excerpta Medica, 1958, 11, p. 178, n° 714.
- SUBRAHMANYAM (S.). — Excretion of catecholamines and total 17-ketosteroids in toxemia of pregnancy. Indian J. Med. Sci., 1959, 13/9 (756-761), résumé in Excer. Med., 1960, 13, p. 365, n° 1398.
- SOSUKI (S.). — Studies on plasma free 17-Hydroxycorticosteroïds in pregnancy and delivery (Japanese). Folia Endocr. Jap., 1963, 38/10 (987-1004), résumé in Excerpta Medica, 1963, 16, p. 539, n° 2505.
- WÜRTERLE (A.). — Über die Ausscheidung der 17-Ketosteroïde in der normalen Schwangerschaft und bei Schwangerschaftstoxikosen. Zbl. Gynäk., 1954, 76/47 (2053-2066), résumé in Excer. Med., 1955, 8, p. 335.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	17
CHAPITRE PREMIER. — Méthodes de dosages utilisées	25
I. - Dosage des 17-Cétostéroïdes totaux	25
II. - Dosage des 17-Hydroxycorticoïdes	26
III. - Dosage du Pregnane-triol	27
CHAPITRE II. — Résultats des recherches effectuées	29
I. - Echantillonnage	29
II. - Etude statistique	31
III. - Interprétation	37
CONCLUSIONS	41
BIBLIOGRAPHIE	43
